

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/72, 47/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/28979 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Mai 2000 (25.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00528 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. November 1999 (10.11.99) (30) Prioritätsdaten: 2286/98 13. November 1998 (13.11.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SKYEPHARMA AG [CH/CH]; Eptingerstrasse 51, CH-4132 Muttenz (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Kreuzingen (DE). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). (74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36 - 38, CH-4053 Basel (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, IN, JP, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: DRY POWDER FOR INHALATION (54) Bezeichnung: TROCKENPULVER ZUR INHALATION (57) Abstract <p>The aim of the invention is to improve the moisture resistance of dry powder formulations for inhalation which contain a pharmaceutically not effective carrier of not-inhalable particle size and a finely divided pharmaceutical substance of inhalable particle size and to also improve the storage stability of said formulations. To this end, magnesium stearate is used in said formulations. One of the features of the inventive dry powder is that a high fine particle dosage or fine particle fraction can be maintained also under relatively extreme temperature and humidity conditions.</p> (57) Zusammenfassung <p>Durch Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation, die einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse und einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengrösse enthalten, kann deren Feuchtigkeitsbeständigkeit verbessert und dementsprechend auch die Lagerstabilität erhöht und eine hohe Feinpartikeldosis bzw. Feinpartikelfraktion auch unter vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen aufrecht erhalten werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Trockenpulver zur Inhalation

Die Erfindung betrifft die Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation sowie die neue Trockenpulver-Formulierungen.

- 5 Trockenpulver-Formulierungen zum Inhalieren müssen eine Reihe von einander teilweise widersprechenden Anforderungen erfüllen, wobei insbesondere die folgenden zu beachten sind:

Der Wirkstoff muss inhalierbar sein. Um in die Lunge gelangen zu können, muss er in Partikeln von ca. 1 bis 10 µm
10 Grösse vorliegen. Solche mikrofeinen Partikel können beispielsweise durch Mikronisierung, kontrollierte Ausfällung aus geeigneten Solventien oder durch Sprühtrocknung erzielt werden, wenn die Verfahrensbedingungen geeignet gewählt,
15 kontrolliert und ausgeführt werden. Mikrofeine Partikel haben jedoch ein sehr ungünstiges, d.h. grosses Verhältnis von Oberfläche zu Volumen bzw. Masse und daher eine grosse Oberflächenenergie. Dies äussert sich in starken Adhäsions- und Kohäsionstendenzen, die wiederum zu schlechten Fliess-
20 eigenschaften und zu Pulveraggregation führen. Derartige mikrofeine Pulver sind deshalb schwer zu handhaben und werden stark beeinflusst durch elektrostatische Aufladung, Bearbeitung, Luftfeuchtigkeit und dergleichen.

Um eine konsistente Herstellung der Formulierung, eine mas-
25 chinelle Befüllung des Pulverinhalators und korrektes Dosieren und Freisetzen durch den Pulverinhalator zu gewährleisten, muss das Pulver frei fliessend sein. Gute Fliess-eigenschaften erwartet man in der Regel bei genügend gros-

- 2 -

sen, möglichst kugelförmigen Partikeln, die eine geringe Oberflächenenergie und kleine Kontaktflächen haben.

Bei Pulverinhalatoren mit einem Reservoir wird die fertige Arzneizubereitung in Form eines Pulverbetts in das Vorratsgefäß gefüllt. Eine Dosis wird durch eine geeignet ausgebildete Dosiervorrichtung entnommen. Die Entnahme erfolgt volumetrisch. Das genaue volumetrische Dosieren der Zubereitung erfordert für die meisten Wirkstoffe eine Verdünnung derselben mit einem pharmazeutisch inaktiven Hilfsstoff, um eine den Anforderungen an die Dosiergenauigkeit genügende, dosierbare Einheitsmenge zu erhalten.

Für Pulverinhalatoren, die das Medikament aus vordosierten Einheiten, z.B. Kapseln oder Blistern, freisetzen, gilt die gleiche Einschränkung für den reibungslosen Betrieb der Befüllungsmaschinen dieser Einheitsdosen.

Bei einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält, aus dem die einzelnen Dosen über einen Dosiermechanismus entnommen werden, ist das pulverförmige Medikament in der Regel in Kontakt mit der Umgebungsluft und kann so durch Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden. Die Qualität des Medikaments und des Inhalationssystems darf sich jedoch durch den Einfluss von äusseren Faktoren während der vorgesehenen Lagerzeit und bis zum Aufbrauchen der Packung nicht wesentlich verschlechtern.

Um diesen Anforderungen zu genügen, werden die inhalierbaren, d.h. in mikrofeinen Partikeln vorliegenden Bestandteile (Wirkstoffe) mit pharmakologisch inaktiven Substanzen gemischt, um fliessfähige Pulver zu erhalten. Die Verdünnung wird dabei so gewählt, dass die vom Pulverinha-

- 3 -

lator ausgebrachte Menge genau die gewünschte Dosis enthält. Der überwiegende Anteil des pharmakologisch inaktiven Hilfsstoffes liegt dabei absichtlich in einer Partikelgrösse vor, die nicht inhalierbar ist. Er dient nicht nur zum
5 Verdünnen, sondern auch zum Einstellen einer akzeptablen, möglichst einer guten bis sehr guten Fließfähigkeit der Pulvermischung. Er ist im Fall dieser sogenannten interaktiven oder geordneten Mischungen die Trägersubstanz, an die die mikrofeinen Wirkstoffpartikel durch Adhäsion gebunden
10 werden, um so eine geeignete Mischgüte, d.h. Homogenität der Mischung, zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Durch das Mischverfahren kann sich die Partikelgrösse des Trägers auch so ändern, dass ein bestimmter Anteil inhalierbar wird. Die Partikelgrösse des eingesetzten Trägers richtet
15 sich dabei in der Regel nach den Anforderungen und Gegebenheiten des Pulverinhalators, der für die Applikation der Formulierung vorgesehen ist. Für diese Mischungen gilt, dass während allen notwendigen Verarbeitungs-, Transport-, Lager- und Dosiervorgängen keine Entmischung stattfinden darf, d.h. die Wirkstoffpartikel sich nicht von ihren Trä-
20 gerteilchen ablösen dürfen. Während dem Dispergieren im Inhalator, ausgelöst durch den Atemfluss des Patienten, müssen die Wirkstoffpartikel aber möglichst effektiv, d.h. möglichst quantitativ, abgelöst werden, um inhaliert werden
25 zu können. Der Träger (Carrier) ist in den meisten Fällen Lactose, kann aber auch Mannitol, Trehalose oder ein anderes geeignetes Trägermaterial sein. In manchen auf dem Markt erhältlichen Inhalatoren ist auch Glucose als Trägermaterial enthalten.

30 Es ist bekannt, dass die Fliesseigenschaften geordneter Mischungen in der Hauptsache von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Trägers, der ja in der Regel im

- 4 -

Überschuss beigemischt wird, abhängen. Ebenso ist bekannt, dass die Effektivität der Freisetzung der inhalierbaren Primärpartikel des Wirkstoffs durch Scherkraft neben den physikalisch-chemischen, stoffspezifischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den physikalischen, insbesondere aerodynamischen Eigenschaften des Pulverinhalators vor allem auch von den Eigenschaften des Trägers abhängt. Als analytische Messgrösse wird dazu in vitro in sogenannten Kaskadenimpaktoren oder Liquid Impingern, wie sie in verschiedenen Pharmakopöen beschrieben sind, die Menge Wirkstoff in feinen, inhalierbaren Partikeln (Feinpartikeldosis bzw. Fine Particle Dose, nachfolgend auch mit FPD bezeichnet) bzw. der Feinpartikelanteil (Fine Particle Fraction, nachfolgend auch mit FPF bezeichnet) bezogen auf die Gesamtmenge an abgegebenem Wirkstoff bestimmt.

Kürzliche Arbeiten zeigen, dass die FPF umso höher ist, je kleiner die Partikelgrösse der zugemischten Lactose ist [M.J. Clarke, U.J. Potter, P. Lucas, M.J. Tobyn und J.N. Staniforth: Posterpräsentation auf der Konferenz „Drug Delivery to the Lungs VIII“ der Aerosol Society, London, 15.-16.12.1997; und P. Lucas, M.J. Clarke, K. Anderson, M.J. Tobyn und J.N. Staniforth (1998): Vortrag auf der Konferenz „Respiratory Drug Delivery VI“, Hilton Head Island, 3.-7.5.1998, veröffentlicht in: R.N. Dalby, P.R. Byron und S.J. Farr (Herausgeber): Respiratory Drug Delivery VI, Interpharm Press, 1998, 243 ff.]. Dieses Verfahren stösst jedoch an eine natürliche Grenze, da die Fliessfähigkeit mit kleineren Partikeln rasch unzureichend wird.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass beim Vergleich gleicher Siebfraktionen von verschiedenen Lactosequalitäten eine umkristallisierte Lactose die höhere FPF

- 5 -

erzielte [N.M. Kassem und D. Ganderton: J. Pharm. Pharmacol. 42 (1990), 11 ff. (Suppl.) und EP-B-0 464 171]. Dieser Effekt beruht auf der Tatsache, dass die Wirkstoffpartikel bevorzugt an Fehlstellen, Risse und Brüche, d.h. an besonders aktivierte Zentren (sogenannte „active sites“ oder „hot spots“) der Trägerpartikel anhaften. Die Adhäsionskräfte sind an diesen aktivierten Zentren am grössten und damit auch die Ablösung während der Inhalation am wenigsten wahrscheinlich. Es konnte nun durch elektronenmikroskopische Aufnahmen gezeigt werden, dass die umkristallisierte Lactose sehr viel regelmässiger ist als die handelsübliche Ware.

Weiterhin ist bekannt, dass auch kristallines α -Lactose-Monohydrat einen geringen Anteil amorphe Lactose enthält, die die regelmässige Kristallstruktur stört und damit für aktivierte Stellen auf der Kristalloberfläche sorgt [G. Buckton und P. Darcy: Int. J. Pharm. 123 (1995), 265 ff.; E.M. Phillips: Int. J. Pharm. 149 (1997), 267 ff.]. Wasser kann bei erhöhter Luftfeuchtigkeit bevorzugt an diese amorphen Zentren anlagern und als Weichmacher eine Umwandlung in die thermodynamisch stabilere Kristallform verursachen [B.C. Hancock und G. Zografi: J. Pharm. Sci. 86 (1997), 1 ff.]. Das wiederum hat zur Folge, dass die Lagerstabilität derartiger Pulverzubereitungen bei erhöhter Luftfeuchte begrenzt ist.

In WO-A-95/11666 wurde vorgeschlagen, die aktiven Zentren durch Zusatz von mikrofeiner Lactose abzusättigen mit dem Ziel, dem Wirkstoff beim Herstellen der endgültigen Mischung nur noch weniger energiereiche Bindungsstellen auf der Lactose zur Verfügung zu stellen. Da die Ablösung während der Inhalation demzufolge weniger Energie benötigt,